

Sygnatura: Pol J Radiol, 2006; 71(2): 18-23

Otrzymano: 2005.09.30  
Zaakceptowano: 2006.01.20

## Radiological evaluation of the lungs in children with cystic fibrosis diagnosed during newborn screening examinations

Ocena radiologiczna płuc u dzieci z mukowiscydozą rozpoznaną w wyniku badania przesiewowego noworodków

Beata Iwanowska<sup>1</sup>, Izabela Kopyś-Wiszniewska<sup>1</sup>, Dorota Sands<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

**Adres autora:** Beata Iwanowska, Zakład Diagnostyki Obrazowej Instytutu Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, e-mail: [zdo@imid.med.pl](mailto:zdo@imid.med.pl)

### Summary

#### Background:

Cystic fibrosis is an inherited, autosomal, recessive disease. This disorder is caused by defects in the gene for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), which encodes for a protein that functions as a chloride channel. Mutations in the gene for CFTR result in ion disorders, and consequently in disturbances of exocrine glands in the respiratory, gastrointestinal, and genitourinary tracts. Pulmonary involvement occurs in 90% of patients, and is the main cause of death. The diagnosis of CF in Poland is based on clinical symptoms and positive results of the sweat test. Diagnosis is usually reached late in the 3<sup>rd</sup> year of life. In 1999-2003, newborn screening examinations were performed at the Mother and Child Institute. The idea of these studies was to establish a diagnosis and begin treatment as early as possible, even in the asymptomatic period of the disease. The level of immunoreactive trypsinogen was determined in the blood of 4-6-day-old newborns, as well as the mutation of gene CFTR. The mean age of CF diagnosis was about 38 days. The aim of our study was to assess the influence of early commencement of treatment on the rapidity of progression of pulmonary involvement.

#### Material/Methods:

59 children with CF diagnosed by screening were examined by chest radiography in various periods of the disease, the earliest in the neonatal period. Pulmonary involvement (hyperinflation, peribronchial thickening, pulmonary nodules, cysts, parenchymal density, atelectasis and fibrosis changes) were assessed according to Brasfield score. The control group consisted of 19 children with symptomatic CF, born in 1997-2003. They were also examined by chest radiography.

#### Results:

Various pulmonary changes were recognized in 42 children diagnosed by screening. In the control group pulmonary involvement was found in 16 children. In both groups progression was found in 28% of the children, but significant progression was seen in 7% of those children with a screening diagnosis, and in 25% of the children with symptomatic CF.

#### Conclusions:

An analysis of these results suggests that early diagnosis and early commencement of treatment do not prevent pulmonary involvement, but moderate the progression of the disease.

#### Key words:

cystic fibrosis • newborn screening • X-ray examination

#### PDF file:

[http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol\\_71/nr\\_2/8236.pdf](http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_2/8236.pdf)

## Wstęp

Mukowiscydoza (zwlóknienie torbielowate, ang. cystic fibrosis-CF) jest najczęściej występującą w populacji rasy białej chorobą wywołaną mutacją jednego genu, o autosomalnym, recesywnym typie dziedziczenia [1], częstość występowania CF w Polsce ocenia się na około 1:2300 [2]. Przyczyną choroby są mutacje zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7 genu kodującego białko CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), które pełni funkcje błonowego kanału chlorkowego [3]. Znanych jest obecnie ponad 1000 mutacji genu CFTR [1], z których najczęściej występuje mutacja delta F508 [3,4]. Nieprawidłowa funkcja lub brak białka CFTR prowadzi do zaburzeń transportu jonów Cl i Na oraz wody przez błony komórkowe. W efekcie tego powstaje gęsta, lepka wydzielina, która blokując przewody wyprowadzające gruczołów wydzielania zewnętrznego powoduje nieprawidłowe ich działanie, prowadzi do zapalenia i destrukcji komórek narządowych i rozrostu tkanki łącznej. Zmiany takie występują w układzie oddechowym dając w efekcie przewlekłą chorobę oskrzelowo-płucną, w pokarmowym – niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki i w narządach płciowych – niepłodność mężczyzn, z różną wykładnią kliniczną, jednak objawy ze strony układu oddechowego występują u ponad 90% chorych i są główną przyczyną śmiertelności [5]. Leczenie chorych na mukowiscydozę ze względu na jej wielonarządową ekspresję, jest procesem złożonym i obejmuje leczenie żywieniowe, terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej oraz leczenie powikłań CF [1].

Do rozpoznania mukowiscydozy upoważnia stwierdzenie: przynajmniej jednego typowego objawu klinicznego lub występowania rodzinnego CF, lub dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków oraz potwierdzenie dysfunkcji białka CFTR za pomocą próby potowej lub badania molekularnego. W próbie potowej stwierdza się znamienne wysokie wartości chlorków w pocie:  $Cl^- > 40$  mmol/l u niemowląt i  $Cl^- > 60$  mmol/l u dzieci starszych, badanie molekularne wykrywa mutacje genu CFTR na obu chromosomach homologicznych [1]. Rozpoznanie CF metodą opierającą się na objawach klinicznych jest zwykle ustalone późno. Średni wiek dzieci, u których rozpoznaje się mukowiscydozę w Polsce wynosi 3,5 roku [6], w Europie 2,4– 4,4 r.ż. [7]. Badania przesiewowe noworodków w kierunku CF oparte są na oznaczaniu stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu (IRT) we krwi pobranej na bibułę filtracyjną w 4–6 dobie życia noworodków [8]. W IMD w Warszawie opracowano własną modyfikację metody przesiewu [9]. W przypadku stwierdzenia podwyższonego poziomu IRT  $> 50$   $\mu$ g/l wykonuje się badania weryfikacyjne: badanie molekularne mutacji genu CFTR oraz test potowy. Przy stężeniu IRT  $> 35$   $\mu$ g/l oznacza się ponownie poziom IRT z drugiej bibuły w 4–6 tyg.ż. Przy wartości granicznej 30  $\mu$ g/l wykonuje się test potowy i przy stężeniu  $Cl^- > 60$  mmol/l przeprowadza się analizę molekularną. Metody łączące oznaczenie stężenia IRT i określenie mutacji genu CFTR umożliwiają rozpoznanie mukowiscydozy przed ukończeniem 4 tygodnia życia i dają najmniej wyników fałszywie dodatnich [9]. Ideą badań przesiewowych jest wczesne wprowadzenie postępowania profilaktyczno-leczniczego, nawet w okresie bezobjawowym

**Table 1.** Brasfield roentgenogram scoring system. Definitive evaluation = 25-total sum of points.

**Tabela 1.** Skala oceny zmian radiologicznych w płucach wg skali Brasfielda. Ostateczna ocena = 25 minus suma uzyskanych punktów.

Rozdęcie	Obniżenie przepony Pogłębienie kyfozy piersiowej Uwypuklenie mostka	0	brak
		1	kolejne
		2	stopnie
		3	zaawansowania
		4	zmiany
Zagęszczenia pasmowate	Linijne zagęszczenia Obrączkowate zgrubienie	0	brak
		1	kolejne
		2	stopnie
		3	zaawansowania
		4	zmian
Zmiany guzkowate i /lub torbielowate	0,5 cm lub większe	0	brak
		1	kolejne
		2	stopnie
		3	zaawansowania
		4	zmian
Zmiany rozległe	Segmentowe / płatowe Niedodma lub włóknienie	0	brak
		1	kolejne
		2	stopnie
		3	zaawansowania
		4	zmian
Ogólna ocena ciężkości zmian	Wrażenie ogólnej ciężkości	0	brak
		1	kolejne
		2	stopnie
		3	zaawansowania
		4	zmian
		5	powikłania, np. pneumothorax

choroby. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że wczesne rozpoczęcie postępowania terapeutycznego poprawia stan odżywienia i wzrastania dzieci, wydłuża przeżycie, opóźnia trwałe uszkodzenie płuc [9,10,11,12].

Celem pracy jest ustalenie wpływu wczesnego rozpoczęcia profilaktyki i leczenia mukowiscydozy na powstawanie i szybkość progresji zmian w płucach w obrazie radiologicznym.

## Materiał i metoda

W latach 1999–2003 w IMD w wyniku badań przesiewowych noworodków w kierunku CF rozpoznano mukowiscy-



**Figure 1.** Hyperinflation – 1 Brasfield point. Linear densities – 2 Brasfield points.

**Rycina 1.** Rozdęcie – 1 pkt wg Brasfelda. Pasmowate zagęszczenia – 2 pkt wg Brasfelda.



**Figure 3.** Hyperinflation – 3 Brasfield points. Linear densities – 2 Brasfield points.

**Rycina 3.** Rozdęcie – 3 pkt. wg Brasfelda. Zagęszczenia pasmowate – 2 pkt wg Brasfelda.

dozę u 71 dzieci. Średni wiek rozpoznania wynosił 38 dni (2–68 dni). W Zakładzie Diagnostyki Obrazowej (ZDO) IMD wykonano 1 lub więcej konwencjonalnych badań radiologicznych klatki piersiowej (rtg klp.) u 59 dzieci (30 chłopców, 29 dziewczynek) w różnych okresach życia, najwcześniej w okresie noworodkowym. Dzieci z tej grupy będą dalej nazywane „dziećmi z przesiewu”.

Grupę kontrolną stanowiło 19 dzieci (9 chłopców, 10 dziewczynek) z objawową CF urodzonych w latach 1997–2003,



**Figure 2.** Atelectasis of the superior lobe of the right lung.  
**Rycina 2.** Niedodma płata górnego prawego.



**Figure 4.** Advanced changes. Hyperinflation – 4 Brasfield points. Linear densities – 3 Brasfield points. Cystic and nodular changes – 4 Brasfield points.

**Rycina 4.** Zmiany zaawansowane. Rozdęcie – 4 pkt. Zagęszczenia pasmowate – 3 pkt. Zmiany torbielowate i guzkowe – 4 pkt wg Brasfelda.

u których również wykonywano w różnych okresach życia rtg kłp. Średni wiek rozpoznania CF u tych dzieci wynosił 20 miesięcy (2–65 m-cy). Dzieci z tej grupy będą dalej nazywane „dziećmi z CF objawową”.

Na konwencjonalnych zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej oceniano zmiany w płucach wg skali Brasfielda [1]. Tabela 1, Ryciny 1–4. Wprowadzono modyfikację

własną oceny stopnia rozdęcia płuc na podstawie obniżenia i spłaszczenia przepony oraz uwypuklenia międzyżebry, ponieważ u dzieci zdjęcie boczne wykonuje się tylko ze specjalnych wskazań. Każde zdjęcie oceniano niezależnie dwóch lekarzy, a następnie konsultowano ocenę wspólnie. Stopień zaawansowania zmian w płucach ustalono w oparciu o ocenę kliniczną chorych na mukowiscydozę wg Shwachmana i Kulczyckiego [1]. Wyodrębniono

**Table 2.** The evaluation of pulmonary changes in children diagnosed by screening.

**Tabela 2.** Ocena zmian w płucach u dzieci z przesiewu.

PROGRESJA	STAN STACJONARNY		WYKONANO TYLKO 1 RTG	
	Obraz w granicach normy	Obraz nieprawidłowy	Obraz w granicach normy	Obraz nieprawidłowy
28 (47%)	11	13	6	1

Zmiany w płucach w obrazie rtg stwierdzono u 42 dzieci (71%) z 59 badanych.

**Table 3.** The evaluation of pulmonary changes in children with symptomatic CF.

**Tabela 3.** Ocena zmian w płucach u dzieci z CF objawową.

PROGRESJA	STAN STACJONARNY		WYKONANO TYLKO 1 RTG	
	Obraz w granicach normy	Obraz nieprawidłowy	Obraz w granicach normy	Obraz nieprawidłowy
9 (47,4%)	1	4	2	3

Zmiany w płucach w obrazie rtg stwierdzono u 16 dzieci (84,2%) z 19 badanych.

**Table 4.** The evaluation of pulmonary progression in children with screening diagnosis according to Brasfield score.

**Tabela 4.** Ocena progresji zmian w płucach w bad. rtg wg skali Brasfielda u dzieci z przesiewu.

WIEK	25-21 PUNKTÓW	20-16 PUNKTÓW	15-11 PUNKTÓW	< 11 PUNKTÓW	BRAK OCENY RTG
Do 1 roku życia	40 67,8% z 59 badanych	15 25,4% z 59 badanych	0	0	4
1-2 rok życia	23 39,6% z 58 badanych	24 41,4% z 58 badanych	0	0	11
2-3 rok życia	14 26,4% z 53 badanych	20 37,7% z 53 badanych	4 7,5% z 53 badanych	0	15
3-4 rok życia	9 25,7% z 35 badanych	15 42,8% z 35 badanych	3 8,6% z 35 badanych	0	8
4-5 rok życia	4 17,4% z 23 badanych	11 47,8% z 23 badanych	5 21,7% z 23 badanych	3 13% z 23 badanych	0
5-6 rok życia	1				

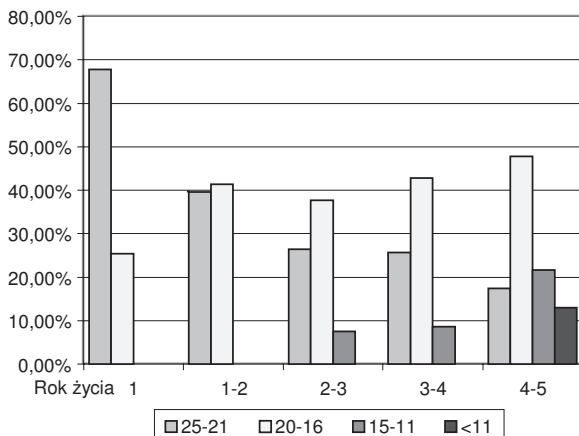
**Table 5.** The evaluation of pulmonary progression in children with symptomatic CF according to Brasfield score.

**Tabela 5.** Ocena progresji zmian w płucach w badaniu rtg wg skali Brasfielda u dzieci z CF objawową.

WIEK	LICZBA DZIECI				BRAK OCENY RTG
	25-21 PUNKTÓW	20-16 PUNKTÓW	15-11 PUNKTÓW	< 11 PUNKTÓW	
Do 1 roku życia	4 21% z 19 badanych	8 36,8% z 19 badanych	1 5,2% z 19 badanych	0	6
1-2 rok życia	4 26,7% z 15 badanych	3 20% z 15 badanych	1 6,7% z 15 badanych	0	7
2-3 rok życia	1 8,3% z 12 badanych	4 33,3% z 12 badanych	3 25% z 12 badanych	0	3
3-4 rok życia	0	4 36,4% z 11 badanych	4 36,4% z 11 badanych	1 10% z 11 badanych	2
4-5 rok życia	0	4 44,4% z 9 badanych	3 33,3% z 9 badanych	2 22,2% z 9 badanych	0
5-6 rok życia	0	3 42,8% z 7 badanych	0	4 57,1% z 7 badanych	0

**Table 6.** The evaluation of pulmonary progression in children diagnosed by screening according to Brasfield score.

**Tabela 6.** Ocena progresji zmian w płucach w badaniu rtg wg skali Brasfielda u dzieci z przesiewu.



4 grupy zaawansowania zmian wg ilości punktów (pkt) uzyskanych w skali Brasfielda: 25–21 pkt, 20–16 pkt, 15–11 pkt i poniżej 11 pkt.

## Wyniki

Wyniki przedstawiono w tabelach 2–7.

## Omówienie

W konwencjonalnym badaniu rtg kłp. można stwierdzić wiele zmian występujących w przebiegu mukowiscydozy w układzie oddechowym. Są to: rozdęcie płuc, zagęszczenia pasmowate (linijne i obrączkowate) będące wynikiem pogrubienia ścian oskrzeli, zagęszczenia guzkowe mogące

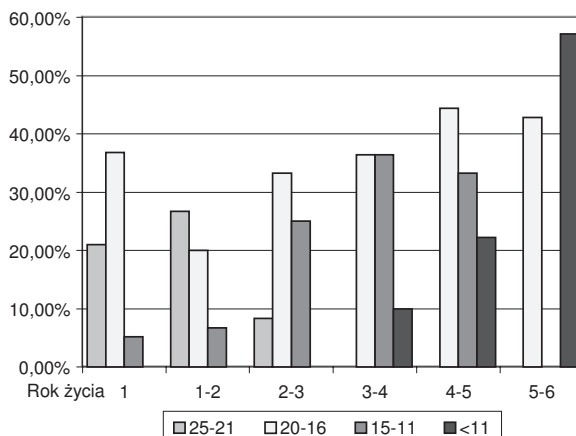


**Figure 5.** JP, born 26 January 2001. Chest X-ray from 26 March 2001 – 21 Brasfield points Child diagnosed by screening.

**Rycina 5.** J.P. ur.26.01.2001 RTG kłp. 26.03.2001 – 21 pkt. wg. Brasfielda. Dziecko z przesiewu.

**Table 7.** The evaluation of pulmonary progression in children with symptomatic CF according to Brasfield score.

**Tabela 7.** Ocena progresji zmian w płucach w badaniu rtg wg skali Brasfielda u dzieci z CF objawową.



odpowiadać czopom śluzowym w oskrzelach lub drobnym ogniskom niedodmy, plamiste zagęszczenia miąższowe w przebiegu zmian zapalnych, zmiany torbielowate odpowiadające poszerzonym oskrzelom, rozstrzeniom oskrzeli bądź obszarom rozedmy pęcherzowej. Widoczne są również oczywiście różnej wielkości rozległe obszary niedodmy lub zwłóknień. Najczęściej stopień ciężkości zmian odpowiada wydolności układu oddechowego dziecka.

Analiza naszych wyników wskazuje, że zmiany w płucach występują zarówno u dzieci z przesiewu, jak i u dzieci z CF objawową, aczkolwiek w mniejszym procencie u dzieci z przesiewu – 71% badanych dzieci, a 84,2% w grupie CF objawowej, natomiast progresja występuje w obu grupach w podobnym stopniu (około 47%). Zdecydowanie inny jest przebieg progresji w obu grupach. U dzieci z przesiewu wyraźną progresję (poniżej 15 pkt. w skali Brasfielda) w wieku 3–4 lata stwierdzono tylko w 8,6%. W 4–5 r.ż. już w 34,7%, u większości dzieci w tym wieku stwierdzano



**Figure 6.** JP, born 26 January 2001. Chest X-ray from 3 June 2004 – 18 Brasfield points. Progression.

**Rycina 6.** J.P. ur. 26.01.2001 RTG kłp. 03.06.2004 – 18 pkt. wg. Brasfielda. Progresja.



**Figure 7.** S.E. born in 25.07.1998 Chest X-ray 24.12.1998 – 19 points by Brasfield. Child with symptomatic CF.

**Rycina 7.** S.E. ur.25.07.1998 RTG kł.p 24.12.1998 – 19 pkt. wg Brasfielda. Dziecko z CF objawową.

wyraźną progresję (poniżej 15 pkt.) stwierdzano w 6,7% już u dzieci w wieku 1–2 lata, w wieku 2–3 lata w 25%, a w wieku 3–4 lata w 46,4%. U żadnego z dzieci w wieku 3–4 lata i starszych nie stwierdzono prawidłowego obrazu kłp. U dzieci w wieku 4–5 lat stwierdzono progresję w 55,8%, z czego w 22,5% były to bardzo zaawansowane zmiany – poniżej 11 pkt wg skali Brasfielda (grupa 4). Ryciny 5–8.

Opierając się na naszych wynikach można stwierdzić, że u dzieci z przesiewu progresja zmian w płucach przebiega wolniej i dotyczy mniejszej liczby dzieci niż u chorych na mukowiscydozę rozpoznaną w oparciu o symptomatologię kliniczną. W literaturze również spotyka się opinie o korzystnym wpływie wczesnego wprowadzenia profilaktyki i leczenia na ogólny stan chorych i opóźnienie trwałego uszkodzenia płuc [1,9,11]. Postęp w leczeniu mukowiscy-



**Figure 8.** S.E. born in 25.07.1998 Chest X-ray 05.06.2002 – 12 points by Brasfield. Progression.

**Rycina 8.** S.E. ur.25.07.1998 RTG kł.p 05.06.2002 – 12 pkt. wg Brasfielda. Progresja.

doży wydłużył czas przeżycia z 9 miesięcy w 1940 r. do 29 lat w ostatnim dziesięcioleciu [3]. Należy mieć nadzieję, że wczesne wprowadzenie leczenia w oparciu o wyniki badań przesiewowych przyczyni się do poprawy rokowania w tej, nieuleczalnej dotychczas, chorobie.

## Wnioski

1. Trwałe zmiany w płucach u dzieci chorych na mukowiscydozę występują mimo wprowadzenia leczenia w okresie bezobjawowym choroby.
2. Wczesne wprowadzenie postępowania profilaktyczno-leczniczego opóźnia progresję zmian w płucach.

## Piśmiennictwo:

1. Milanowski A. i in.: Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy Supplement do MATIO, 2002; nr 4(18): 1–12.
2. Bożkowska K. i in.: Epidemiologia mukowiscydozy u dzieci w Polsce, *Pediatr. Pol.* 1971; 46: 677–684.
3. Ruzal-Shapiro C.: Cystic Fibrosis, *Radiol./ Clinics of North Am.* 1998; 36(1): 143–161.
4. Popiel A., Alkiewicz J.: Mukowiscydoza – wybrane problemy diagnostyczne. *Nowa Pediatria*, [http://czytelnia.esculap.pl/nowa\\_pediatria/2000/05/07.html](http://czytelnia.esculap.pl/nowa_pediatria/2000/05/07.html). (27.03.2003.)
5. Kęsik M.: Co to jest mukowiscydoza? Fundacja MATIO, <http://www.mukowiscydoza.pl/mukow.html> (30.05.2001).
6. Nowakowska A. i in.: Okresy przeżycia chorych na mukowiscydozę, *Pediatr. Pol.* 1999; 74: 459–463.
7. Ravilly S., Rault G., Bellis G.: The French CF-registry-general data. 24 European CF Conference. Vienna, 6–9 June 2001, Abstracts in *J. Cystic Fibrosis* 2001; P–251.
8. Crossley J.R., Elliott R.B., Smith P.A.: Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*, 1997; 1: 472–474.
9. Milanowski A., Sands D., Nowakowska A. i in.: Ocena kliniczna dzieci z mukowiscydozą rozpoznaną w wyniku badania przesiewowego noworodków w latach 1999 i 2000. *Pediatria Pol.* 2002; LXXVII. 6: 459–468.
10. Dankert-Roelse J.E. et al.: Long-term prognosis of patients with cystic fibrosis with or without neonatal screening. *J. Pediatr.* 1989; 114: 362–367.
11. Dankert-Roelse J.E. et al.: Long-term prognosis of patients with early detection by neonatal screening in a cystic fibrosis centre. *Thorax*, 1995; 50: 712–718.
12. Wilken B., Chalmers G.: Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet*, 1985; 2: 1319–1321.